



Corso di Laurea in Scienze Biologiche (L-13)

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

PROMUOVERE LO SVILUPPO DI UN VACCINO CONTRO LO STREPTOCOCCO DI GRUPPO A: UNA PRIORITA' PER LA SALUTE PUBBLICA

ACCELERATING THE DEVELOPMENT OF A GROUP A STREPTOCOCCUS VACCINE: AN URGENT PUBLIC HEALTH NEED

Tesi di Laurea di:

Krizia Pichilli

Docente Referente
Chiar.ma Prof.ssa

Eleonora Giovanetti

Sessione Ottobre 2020

Anno Accademico 2019/2020

STREPTOCOCCUS PYOGENES

Streptococchi: cocchi Gram-positivi disposti a catenella, capsulti, immobili, asporigeni, aerobi-anaerobi

Comuni commensali del faringe e del tratto intestinale.

***Streptococcus pyogenes*:** streptococco β -emolitico di gruppo A.

Alla sua superficie troviamo proteine tipo-specifiche:

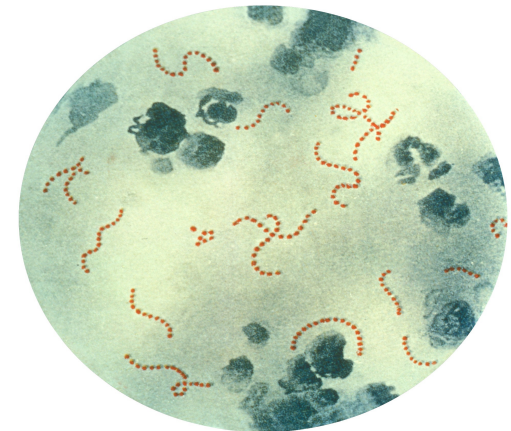
- **Proteina M (classe I e II):** principale proteina tipo-specifica associata alla virulenza e codificata dal gene emm, composta da 2 catene polipeptidiche associate a formare una α -elica. La proteina è ancorata alla membrana citoplasmatica, attraversa la parete e sporge al di fuori della superficie cellulare

- **Proteine tipo-M:** anch'esse codificate dal gene emm

- **Proteina T:** tripsina-resistente; con attività immunogena

- **Proteina F:** facilita il legame alla cellula ospite legandosi alla fibronectina

-



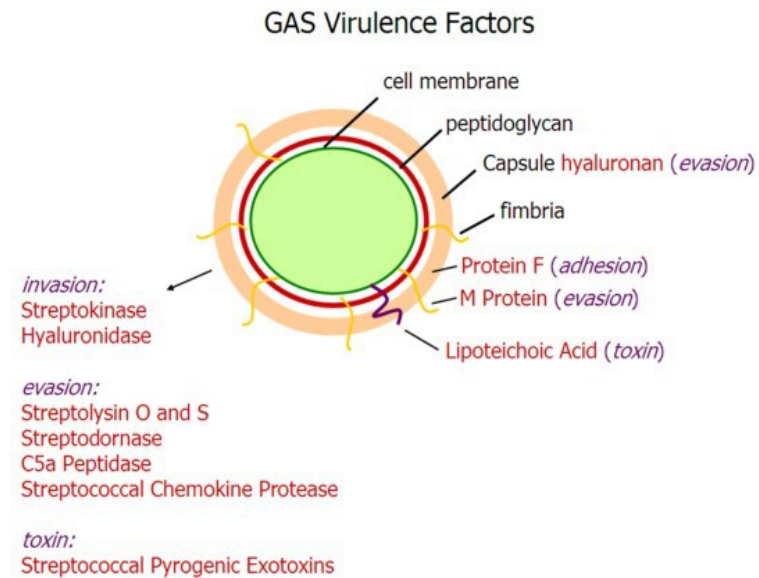
Lo streptococco è un batterio a circolazione interumana, quindi la sorgente di infezione è rappresentata dall'uomo. I suoi principali fattori di virulenza:

Esotossine

Streptolisina-O → fa parte del gruppo delle emolisine, è ossigeno-labile e agisce sulla membrana cellulare formando pori. È dotata di notevole potere immunogeno; Lisi eritrociti, leucociti, piastrine e cellule in coltura

Streptolisina-S → dopo la sintesi rimane associata alla superficie del batterio. È ossigeno-stabile ed è responsabile dell'alone di emolisi completa che si osserva intorno alle colonie in aerobiosi. Sembra agire sui fosfolipidi di membrana. La citotossicità è elevatissima. Ha scarsa o assente immunogenicità; Lisi eritrociti, leucociti e piastrine

Tossina eritrogenica → ha una potente azione pirogena ed è la principale tossina responsabile dell'eritema caratteristico della scarlattina per azione sugli endoteli dei capillari cutanei



FATTORI DI VIRULENZA

EFFETTO BIOLOGICO

Capsula

Azione antifagocitaria

Acido lipoteicoico

Lega la fibronectina sulle cellule epiteliali (con proteina M ed F permette la penetrazione)

Proteina M

Adesina, media l'internalizzazione nella cellula ospite, antifagocitaria,

Proteine tipo-M

Legano IgM e IgG, α 2-microglobulina (inibitore di proteasi), antifagocitarie.

Proteina F

Media l'adesione e l'internalizzazione nelle cellule epiteliali (con l'acido lipoteicoico lega la fibronectina)

Esotossine pirogene

Superantigeni

Streptolisina-S

Non è immunogena, stimola il rilascio di enzimi lisosomiali

Streptolisina-O

E' immunogena, stimola il rilascio di enzimi lisosomiali

Streptochinasi A e B

Lisa i coaguli di sangue, facilita la diffusione dei batteri nei tessuti

DNAasi

Depolimerizza il DNA rilasciato dalle cellule nel pus

C5a peptidasi

Degrada il C5a

***S. pyogenes* può rendersi responsabile di una vasta gamma di manifestazioni cliniche**

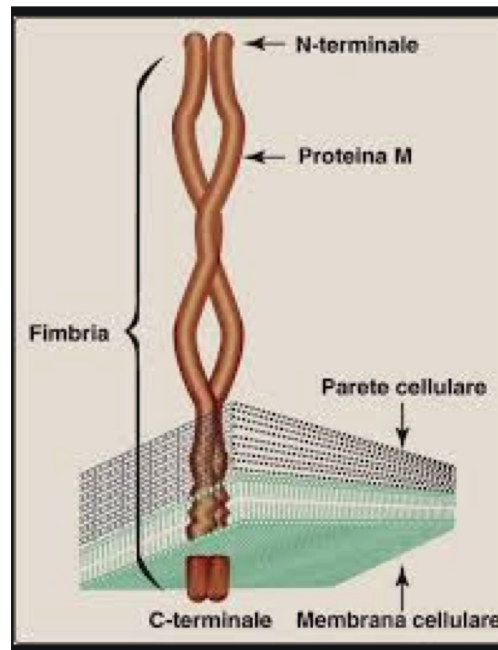
Manifestazioni suppurative (non invasive e invasive)

Sindromi tossiche

Sequela post-streptococciche come la febbre reumatica acuta [ARF], la cardiopatia reumatica [RHD], la glomerulonefrite acuta.

Malattie mediate da tossine

***S. pyogenes* è una delle prime 10 cause infettive di morte nel mondo, specialmente nei paesi a basso e medio reddito. Esistono una serie di promettenti candidati vaccini, in particolare quelli basati sulla proteina M che è il principale fattore di virulenza di questo batterio**



VACCINI

La ricerca per lo sviluppo di vaccini sicuri ed efficaci per prevenire le infezioni da streptococco di gruppo A (GAS) è in corso da decenni.

Sebbene siano stati identificati numerosi antigeni di GAS potenzialmente utili per allestire vaccini, i candidati principali sono i peptidi tipo-specifici che rappresentano le regioni ammino-terminali delle proteine M di superficie.

I ceppi di *S. pyogenes* possono essere tipizzati in base a variazioni nella sequenza nucleotidica del gene *emm* che codifica la porzione variabile della proteina M;

La distribuzione dei tipi di *emm* è differente tra i paesi ad alto reddito e quelli a basso reddito.

Questo ha implicazioni sull'allestimento di possibile vaccino multivalente che fornirebbe una buona copertura nei paesi industrializzati ma scarsa copertura in Africa e negli Stati del Pacifico



Diversi studi suggeriscono che un vaccino nei confronti di GAS è realizzabile

In TAB1 una panoramica dei candidati vaccini in fase pre-clinica e clinica. Per superare il problema della variabilità dei ceppi in circolazione sono stati progettati vaccini che sfruttano le proprietà antigeniche di proteine M e non M

Gli attuali approcci candidati al vaccino GAS

Design	Costruire
Regione variabile della proteina M.	Frammenti N-terminali 26 e 30 valenti
Regione conservata con proteine M.	StreptInCor: epitopi delle cellule B e T dai 55 amminoacidi della regione di ripetizione C.
	J8 e J14: singoli epitopi minimi delle cellule B della regione di ripetizione C.
Regione proteica non M.	Peptidasi C5a streptococcica
	GAS carboidrati e proteine leganti la fibronectina
	Pareti cellulari e fattori di virulenza secreti: spy0516 (spyCEP), spy0167 (streptolisina O, SLO) e spy0269 (proteina di esclusione superficiale)

Fonte 5

*Il vaccino 26-valente si è dimostrato sicuro e immunogeno fornendo una buona copertura nei confronti delle infezioni da streptococco nei paesi industrializzati, ma non nei paesi in via di sviluppo. Per tale ragione è stato riformulato in vaccino 30-valente per aumentare la “copertura” dei tipi di *emm*. Attualmente è stata avviata una sperimentazione clinica di fase I di questo vaccino in volontari adulti

*Il vaccino J8, allestito con la regione conservata della proteina M, sembra rappresentare una buona base di partenza. Il vaccino è entrato in una sperimentazione di fase I e si attendono i risultati.

*La progettazione di vaccini allestiti con la proteina che lega la fibronectina sono promettenti candidati; studi sui topi hanno, inoltre, identificato come possibili candidati antigeni già conosciuti (streptolisina-O) e nuovi (spyCEP) ;

La loro combinazione garantisce un’ampia copertura nei confronti dei ceppi in circolazione, tuttavia nessuno di questi approcci è ancora entrato in fase clinica di sperimentazione

*Anche la C5a-peptidasi induce la produzione di anticorpi neutralizzanti.

Sono stati condotti 19 studi clinici sui possibili vaccini attivi nei confronti di GAS. Con tutte le formulazioni vaccinali permaneva, tuttavia, il rischio di insorgenza di sequele post-streptococciche come la febbre reumatica acuta [ARF] in seguito all'instaurarsi di fenomeni autoimmuni innescati dalle componenti del vaccino. Per tale ragione, inizialmente, è stata revocata la licenza per l'impiego di vaccini contenenti GAS o i suoi derivati. Tale restrizione è stata rimossa nel 2006.

La TAB.2 riassume le principali sfide scientifiche per lo sviluppo del vaccino

Principali sfide scientifiche e programmatiche allo sviluppo del vaccino GAS
Sfide scientifiche
Dati limitati sul carico di malattia associati a febbre reumatica acuta e cardiopatia reumatica nei paesi a basso e medio reddito
Prevenzione dell'infezione della pelle da impetigine
Correlati immunitari umani di protezione contro l'infezione da GAS non chiaramente definiti
I modelli di piccoli animali per la valutazione della protezione del vaccino hanno un valore predittivo limitato
La complessa epidemiologia globale delle infezioni da GAS e la variabilità dei tipi di emm rappresentano una sfida per lo sviluppo di un unico vaccino per il mondo intero
Sfide strategiche
Nessuna roadmap sviluppata con sviluppatori di vaccini, ricercatori, produttori di vaccini, responsabili delle politiche sanitarie globali e donatori
Assenza di produttori industriali e finanziamenti pubblici / privati sufficienti
È urgentemente necessario uno sforzo collaborativo internazionale e una leadership per raccogliere le principali parti interessate
È necessario un forte impegno di sensibilizzazione stabilendo e mantenendo dialoghi a livello nazionale per facilitare il processo decisionale sulla politica del vaccino GAS

GAS, gruppo A *Streptococcus* .

Fonte 6

IL BISOGNO DI UNA TABELLA DI MARCIA

L'OMS ha fatto dello sviluppo di vaccini contro GAS una priorità ed la sua urgenza è menzionata nel Piano d'azione Globale sui Vaccini 2010-2020.

Ad oggi, Laboratori di Ricerca e Aziende Farmaceutiche non hanno ancora sviluppato un piano dettagliato. L'obiettivo strategico è quello di accelerare lo sviluppo e la commercializzazione di un vaccino efficace ed economico contro lo *S. pyogenes* al fine di prevenire: febbre reumatica acuta e cardiopatia reumatica nonché le infezioni invasive in paesi a basso reddito.

Al momento i finanziamenti per i vaccini rappresentano meno dello 0.1% dei finanziamenti sanitari a livello globale

IN SINTESI

Le infezioni sostenute da GAS sono gravate da elevata morbilità e mortalità in tutto il mondo

Le categorie maggiormente a rischio sono i bambini, gli adolescenti e i giovani adulti (in particolare le donne in stato di gravidanza) nei paesi a basso e medio reddito.

I ceppi di Streptococco Beta-emolitico di gruppo A sono altamente variabili e un vaccino efficace dovrebbe superare questo problema.

Esistono una serie di promettenti candidati vaccini, in particolare quelli basati sulla proteina M, il fattore di virulenza più importante di questo microrganismo.

Un vaccino in grado di prevenire le infezioni da GAS è una priorità per la salute pubblica e meriterebbe la massima attenzione da parte sia delle Organizzazioni Internazionali che delle Case Farmaceutiche impegnate nella produzione di vaccini

FONTI

•Fonte 1 https://it.wikipedia.org/wiki/Streptococcus_pyogenes#/media/File:Streptococcus_pyogenes_01.jpg

•

•Fonte 2 http://www.sharinginhealth.org/pathogens/bacteria/species/streptococcus_pyogenes.html

•

•Fonte 3 <https://images.app.goo.gl/FWV997St8czVadaq8>

•

•Fonte 5

[https://translate.googleusercontent.com/translate_c?](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=it&prev=search&pto=aue&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969273/table/T1/&usg=ALkJrhig8sSe7tWvOTUsjZcRAvrRqQcT_w)

[depth=1&hl=it&prev=search&pto=aue&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969273/table/T1/&usg=ALkJrhig8sSe7tWvOTUsjZcRAvrRqQcT_w](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=it&prev=search&pto=aue&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969273/table/T1/&usg=ALkJrhig8sSe7tWvOTUsjZcRAvrRqQcT_w)

•Fonte 6

[https://translate.googleusercontent.com/translate_c?](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=it&prev=search&pto=aue&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969273/table/T2/%3Freport%3Dobjectonly&usg=ALkJrhgB5CNQUCBdbdpjMKDYrXmbmfsi5w)

[depth=1&hl=it&prev=search&pto=aue&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969273/table/T2/%3Freport%3Dobjectonly&usg=ALkJrhgB5CNQUCBdbdpjMKDYrXmbmfsi5w](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=it&prev=search&pto=aue&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969273/table/T2/%3Freport%3Dobjectonly&usg=ALkJrhgB5CNQUCBdbdpjMKDYrXmbmfsi5w)